

THÈSE

488

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

FRANÇOIS GROS

Né à Saint-Étienne-Lardyrol (Haute-Loire), le 17 Janvier 1904

Élève à l'École du Service de Santé Militaire
Externe des Hôpitaux de Paris

Les Substances irradiées
Avantages et inconvénients
au point de vue de la Santé publique

Président de Thèse : M. le Professeur TANON

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13
PARIS

1929

221

ANNÉE 1929

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

FRANÇOIS GROS

Né à Saint-Étienne-Lardyrol (Haute-Loire), le 17 Janvier 1904

Élève à l'École du Service de Santé Militaire
Externe des Hôpitaux de Paris

Les Substances irradiées *Avantages et inconvénients* *au point de vue de la Santé publique*

Président de Thèse : M. le Professeur TANON

MARCEL VIGNÉ, ÉDITEUR
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13
PARIS

1929

I. — PROFESSEURS

Le Doyen M. ROGER.

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales...	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	N.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée...	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	MAURICE VILLARET
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphili- tiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.....	GUILLAIN.
	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	HARTMANN.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique.....	GOSSET.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologie.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé- die	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose.....	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire.....	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Neurologie et Psychiâtrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	3ENARD HENRI.
Physiologie.....	BINET.
Chimie biologique.....	BLANCHETIÈRE.
Pathologie chirurgicale.....	BROCC.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Pathologie chirurgicale.....	E GAUDAR D'ALLAINES.
Physique.....	ODOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique.....	ÉCAILLE.
Urologie.....	FEY.
Pathologie expérimentale.....	GARNIER.
Bactériologie.....	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Histologie.....	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Anatomie.....	HOVELACQUE.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène.....	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Parasitologie.....	LAROCHE GUY.
Oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Anatomie Pathologique.....	LEROUX.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pharmacologie.....	MERCIER FERNAND.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie.....	MULON.
Anatomie Pathologique.....	OBERLING.
Anatomie.....	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE.
Obstétrique.....	PORTES.
Pathologie chirurgicale.....	QUÉNU.
Physiologie.....	RICHT Fils.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie médicale.....	VALLERY-RADOT.
	(Pasteur)
Obstétrique.....	VAUDESCAL.
Ophthalmologie.....	VELTER.
Histologie.....	VERNE.
Obstétrique.....	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

Pharmacologie	MM. BUSQUET.
Obstétrique	{ GUENIOT. LEQUEUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	ZIMMERN.
Obstétrique	DEMELIN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

Clinique chirurgicale.....	MM. ALGLAVE.
Clinique chirurgicale.....	AUVRAY.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique médicale.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique médicale.....	LÉRI.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	PROUST.
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MM. MAUCLAIRE, agrég.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Hommage d'affection profonde
et de respectueuse reconnaissance.*

A MA SŒUR

A MON ONCLE, MONSIEUR LUCIEN GRAS

(in memoriam)

A MON ONCLE ET A MA TANTE

MONSIEUR et MADAME GRAS-SENNEN

A TOUS LES MIENS

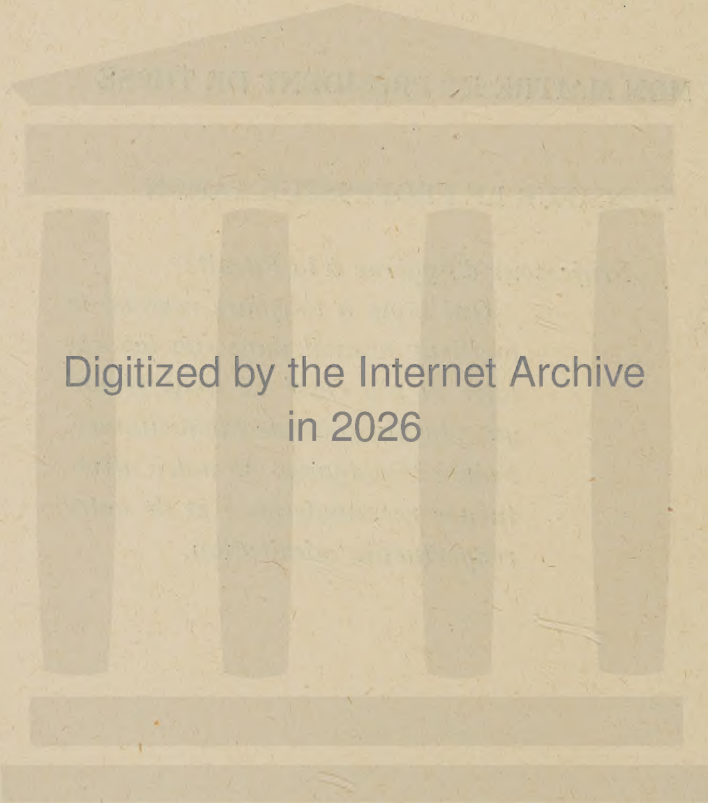
A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'hygiène à la Faculté

*Qui nous a toujours réservé le
meilleur accueil dans son labora-
toire et n'a cessé de nous témoi-
gner la plus grande bienveillance.
Faible témoignage de notre affec-
tueuse reconnaissance et de notre
respectueuse admiration.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. BORDAS

*Directeur des laboratoires d'hygiène générale
et expérimentale du Collège de France
Membre du Conseil supérieur d'hygiène*

*Qui nous a inspiré ce travail et
guidé de ses conseils avec tant de
sollicitude. En témoignage de nos
sentiments très respectueux et très
reconnaissants.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

Professeur CHAUFFARD, Hôpital Saint-Antoine.

Professeur GOSSET, Hôpital La Salpêtrière.

Docteur LAUNAY, Hôpital Cochin.

Professeur VAQUEZ, Hôpital de La Pitié.

Docteur MÉRI (*in memoriam*), Enfants malades.

Docteur BABINSKI, Hôpital de La Pitié

Professeur COUVELAIRE, Hôpital Maternité Baudeloque.

Externat

Docteur HEITZ-BOYER, Hôpital Saint-Louis.

Docteur WEILL-HALLÉ, Hôpital de La Charité.

Docteur CHEVRIER, Hôpital de La Pitié.

Docteur BROUARDEL, Hôpital Necker.

Docteur LORTAT-JACOB, Hôpital Saint-Louis.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

B. DESPLAS, MOUQUIN, DEBRÉ, ROBERT CLÉMENT,
NEVEU

· INTRODUCTION

« L'évolution des diverses médications constitue
« un spectacle philosophique des plus intéressants
« à observer. Le flux et le reflux d'une méthode
« thérapeutique, l'engouement momentané dont
« jouit une drogue pronée avec enthousiasme pour
« être dénoncée comme dangereuse peu de temps
« après, sont chose commune en médecine » a dit
Aimes dans une boutade. Il semble que la thérapie
peutique par les substances irradiées puisse être
citée comme un exemple de cette évolution.

Après les expériences frappantes de Steenbock, Windauss et autres auteurs sur l'action antirachitique des corps irradiés, de très nombreuses préparations traitées selon la méthode de Steenbocks et réputées riches en vitamine D, ont été lancées dans le commerce. Le public, au courant des bienfaits de la lumière solaire, a d'ailleurs bien accueilli cette nouvelle forme de l'énergie radiante. Il n'est

pas douteux que les substances irradiées ont une réelle valeur thérapeutique, mais depuis quelques temps l'enthousiasme soulevé par cette nouvelle médication commence à susciter des contradicteurs. A plusieurs reprises, des expérimentateurs ou des cliniciens ont mis les médecins en garde contre certains inconvénients des laits et autres produits irradiés. C'est à l'étude des avantages et des inconvénients signalés que nous consacrerons cette thèse. Nous ferons d'abord un exposé historique de la question des irradiations en thérapeutique et après avoir étudié les différents produits susceptibles d'être activés par les rayons ultra-violets, ainsi que leurs effets sur l'organisme, nous tâcherons de discuter les mesures d'hygiène recommandables dans la fabrication de ces nouveaux médicaments et les règles qui doivent régir leur mode d'emploi.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

C'est l'héliothérapie qui constitue le premier essai thérapeutique par les radiations. Connue des anciens, puis tombée dans l'oubli, l'héliothérapie a été remise en honneur au xix^e siècle. Après une importante préparation scientifique, l'heureuse influence de la lumière solaire dans la cure de nombreux troubles de la croissance a été mise en valeur et est sortie du domaine de l'empirisme (1). Mais c'est peut-être seulement dans ces dernières cinquante années que l'attention a été orientée vers les rayons chimiques de la lumière. Finsen, en 1893,

rappelle que Charcot, le premier, écrivit l'idée que l'action de la lumière était due non pas aux rayons calorifiques, mais exclusivement aux rayons chimiques. Le savant danois adopta lui-même cette conception. Il y a quelques vingt ans, utilisant, non plus le soleil, mais les rayons émis par une lampe à arc, il montra l'identité des radiations chimiques des deux sources. En 1918, Huldshinsky précisa que la partie active des radiations chimiques se trouve dans la zone ultra-violette du spectre et que même parmi ces radiations seules sont utilisables, celles dont la longueur d'onde est comprise entre 2800 et 3100 Å.

A l'aide d'appareils producteurs d'ultra-violets de plus en plus perfectionnés, une série d'études expérimentales, cliniques et radiologiques ont été poursuivies depuis une dizaine d'années en Amérique, en Allemagne et en France et ont établi l'indiscutable efficacité de l'irradiation ultra-violette (ou nélio-thérapie artificielle) dans la cure du rachitisme. « Il semblait toutefois que l'action de l'irradiation ne pût s'exercer que directement sur l'organisme des sujets traités, or voici que les recherches récentes de nombreux auteurs ont montré que l'énergie lumineuse pouvait se transmettre aussi par l'intermédiaire de corps organiques ou d'aliments végétaux soumis à l'irradiation. » (De Gennes.)

C'est en étudiant le mode d'action des rayons U. V. dans le rachitisme expérimental du rat que Hume et Smith du Lister institute en 1923 mirent en évidence la notion d'une substance activable. Voulant vérifier au cours de leurs expériences si l'air irradié n'était pas le vecteur de l'énergie ultra-violette, ils irradièrent pendant 10 minutes tous les deux jours les cages vides de rats nourris au régime rachitigène de Pappenheimer et à l'obscurité. Les rats élevés dans ces cages irradiées ne devinrent pas rachitiques ; l'hypothèse semblait se confirmer.

Webster et Hill, Hughes, Nichter et Titus obtinrent des résultats opposés. En cherchant la cause de ces divergences, Hume et Smith s'aperçurent que leurs rats grignotaient la paille qui avait été irradiée avec la cage, tandis que les cages de Webster ne contenaient aucune substance végétale. La litière de paille fut remplacée par un plancher de bois, les rats ne devenaient toujours pas rachitiques et leurs selles contenaient des résidus de bois!... Finalement Hume et Smith se servirent de cages irradiées absolument nues, leurs rats devinrent alors rachitiques.

En même temps, Goldblatt et Soames remarquaient par hasard que des rats nourris au régime rachitigène étaient préservés du rachitisme par addition à leur nourriture de foie d'animaux irradiés. H. Steenbock et Daniels découvraient inci-

demment que des rats avaient été préservés du rachitisme pour avoir ingéré des déjections d'animaux irradiés.

Peu après, Hess et Lewis, de New-York, irradièrent le régime rachitigène lui-même et constatèrent que cette irradiation suffisait à modifier son action pathogène.

Ainsi, toutes ces expériences montraient que l'action antirachitique des ultra-violets pouvait se transmettre à certaines substances d'une façon remarquable par le seul fait de leur irradiation.

(1) Actuellement, cette influence est soutenue par les lignes dites de vie en plein air et Fougerat de Las-tours y a consacré sa thèse ainsi que divers articles, en particulier celui qu'il a écrit sur l'influence bien-faisante du soleil dans la *Revue de Médecine et l'Hygiène tropicale* 1928.

CHAPITRE II

SUBSTANCES ACTIVABLES

Dès que la notion de substances activables a été acquise, de nombreux chercheurs et cliniciens, tels que : Lesné et Robert Clément, Marfan, Armant-Delille, Nobécourt, Mouriquaud, de Gennes, Levy-Solal, Rousseau, G. Tauret, etc., en France ;

Hess, Steenbock, Krammer en Amérique ;

Rosenheim en Angleterre ;

Gyorgy, Rohr, Schultz en Allemagne ;

Hottinger, Wieland en Suisse et leurs collaborateurs, se sont attachés à préciser les conditions dans lesquelles agissaient les rayons ultra-violets sur les substances alimentaires. Un grand nombre de produits ont été soumis à l'action du rayonnement actinique. Les sels minéraux se sont montrés presque complètement inactivables. Parmi les substances activables, les unes le sont peu, d'autres au contraire, susceptibles d'acquérir par irradiation

une activité biologique particulièrement grande. On s'est bien vite aperçu que seuls étaient actifs les aliments contenant des lipoides et surtout des stérines, ne fût-ce qu'en très petite quantité. Les recherches ont porté principalement sur les aliments de l'enfant : le lait, les farines, pures ou lactées, les œufs, l'huile de foie de morue, et sur certains corps particulièrement riches en stérines : cholestérine et surtout ergostérine.

SUBSTANCES SPONTANÉMENT DOUÉES D'UN POUVOIR ANTIRACHITIQUE •

1° *Huile de foie de morue*

L'huile de foie de morue devait naturellement attirer l'attention. Jusqu'à ces dernières années, on ignorait à quoi était due l'action bienfaisante de cette vieille médication éprouvée depuis longtemps dans la cure du rachitisme.

Zucker, Baruett, Poulsson, A. Gautier et Mourgues avaient montré que ce pouvoir n'était fonction ni de la présence d'iode ou de phosphore, ni de celle d'alcaloïdes ou de corps azotés. Les recherches récentes ont établi que le principe actif se trouve uniquement dans le résidu insaponifiable qui ne

représente guère en poids que la 1/200^e partie de l'huile ; ce résidu étant lui-même composé en grande partie de lipoïdes du groupe cholestérinique. Poulsson est arrivé à dissocier ces lipoïdes il a constaté que le principe actif peut être dissocié de la cholestérine et réside dans une impureté formée de lipoïdes cholestériques à poids moléculaire élevé.

Fort de ces données, A. Adam a voulu renforcer l'action antirachitique de l'huile de foie de morue en l'irradiant. Il a constaté que cette action, loin de s'accroître par l'irradiation, tendait au contraire à disparaître très rapidement. L'huile se comportait comme une substance ayant un pouvoir antirachitique maximum que toute tentative d'irradiation ne pouvait qu'amoindrir. Cette constatation, d'ailleurs vérifiée dans l'activation des autres substances, imposait l'idée « d'un plafond d'activabilité au delà duquel l'élément activé va progressivement vers sa destruction ». (Huguenin.)

Comment interpréter cette activité naturelle de l'huile de foie de morue ? Knut Wejdling fait l'hypothèse suivante :

La morue se nourrit de harengs. Les harengs s'alimentent avec de petits arthropodes qui se nourrissent eux-mêmes d'algues sous-marines superficielles. Or, ces algues soumises pendant l'été arctique à la forte irradiation actinique du soleil polaire,

sont riches en vitamine D. Par suite de cette orientation détournée, la vitamine D irait s'accumuler dans le foie des gadoïdes. Cela expliquerait aussi pourquoi, selon l'époque et le lieu de la pêche, les mêmes fournissent une huile plus ou moins riche en principe actif.

2° Huile de noix de coco

L'huile de noix de coco, préparée dans le pays d'origine, sous le soleil des tropiques, possède un pouvoir antirachitique ; tandis que préparée dans le laboratoire à l'abri du soleil, elle est inactive.

3° Algues

MM. E. Lesné et Robert Clément ont pu mettre en évidence le pouvoir antirachitique spontané de certaines algues sur le rachitisme expérimental. C'est la *laminaria flexicaulis* dont la poudre de cytoplasma et l'extrait liposoluble ont protégé les animaux contre le rachitisme, à la dose de 1-2 à 3 % du régime.

Certaines algues japonaises, certaines conferves recueillies au griffon de sources sulfureuses chaudes, à Amélie-les-Bains, certaines sulfuraires qui poussent dans les canalisations d'eaux sulfureuses en pleine lumière, étudiées par les mêmes auteurs, possèdent également un pouvoir curateur,

Lesné et R. Clément font remarquer que certaines de ces algues ne reçoivent qu'une lumière très diffusée. « Les radiations solaires ultra-violettes ne
« doivent donc pas avoir la propriété exclusive
« d'engendrer le facteur antirachitique..., il est probable qu'il existe dans la nature et « notam-
« ment au fond des mers, d'autres sources de fac-
« teur antirachitique relevant d'un mode d'élabo-
« ration différent. » (Lesné et R. Clément.)

SUBSTANCES ALIMENTAIRES ACTIVABLES

1° *Lait*

Le lait, aliment normal et rationnel du nourrisson devait également attirer l'attention des auteurs. Cette nourriture optima de l'enfant pourrait-elle être enrichie par irradiation d'un pouvoir antirachitique ?

Hess et ses collaborateurs, en 1925, expérimentèrent sur de nombreux enfants le lait irradié. On utilisa d'abord le lait frais, puis le lait concentré, mais c'est surtout le lait sec qu'on a adopté. Il est en effet plus facile à conserver, plus maniable que le lait naturel. Mais la conservation du lait sec nécessite une soustraction d'une plus ou moins grande partie des matières grasses, ce qui est au détriment de la valeur nutritive. (Bordas.)

Dès le début, le lait irradié s'est révélé comme un excellent antirachitique. Certains auteurs lui reconnaissent même un pouvoir supérieur à celui de l'huile de foie de morue. Cette propriété persiste plusieurs mois, si l'on a soin de maintenir le lait à l'abri de l'air ; elle ne semble pas être influencée par l'ébullition.

L'irradiation du lait présente quelques particu-

larités. Elle peut lui communiquer une odeur fort désagréable rappelant celle de l'huile de foie de morue et que l'on appelle pour cette raison « jécourisation » (Gyorgy). Cette odeur semble due à des altérations de protéines du lait et aussi à l'action de l'ozone sur les matières grasses. Pour parer à cet inconvénient, Rohr et Schultz on fait irradier des laits désalbuminés. On a d'ailleurs obtenu récemment des laits frais n'ayant aucun mauvais goût.

L'irradiation prolongée peut détruire les vitamines A. et C. (Reyher). Le lait irradié possède, lui aussi, un plafond d'activabilité que l'on ne peut tenter de dépasser sans détruire le principe antirachitique. Il est donc nécessaire de ne pas prolonger trop longtemps l'exposition aux rayons et de ne pas utiliser de trop fortes doses de rayonnement ultra-violet.

Dans un récent article de Finlay et Walton on voit que ces auteurs attachent une grande importance à la façon dont le lait est irradié.

Les travaux poursuivis en Allemagne sur ce sujet sont très nombreux. Il existe actuellement au moins cinq méthodes d'irradiation du lait, connus sous les noms de Scholl, Scheidt, Buhr, Wamorcher et lampes vita.

Ces modes de préparation nécessitent un outillage spécial et présentent des difficultés de réalisation assez sérieuses.

C'est ainsi que, dans le procédé Scholl, le lait est irradié dans une atmosphère privée d'oxygène, l'oxygène étant remplacé par de l'acide carbonique. Le lait est irradié dans un local refroidi par une circulation d'eau, les rayons ultra-violetts étant fournis par une lampe à mercure. Le lait circule en faible épaisseur et à une distance de 3 cent. environ de la lampe. La durée d'exposition étant de 45 secondes.

Le goût du lait est modifié très légèrement du fait de la présence d'acide carbonique. Quoi qu'il en soit, il semble que la richesse bactérienne soit réduite de 70 %, ce qui est conforme à ce que l'on sait du faible pouvoir abiotique des rayons ultra-violetts produits par les lampes à mercure.

Le procédé Scheitz est plus compliqué. On fait arriver le lait de bas en haut dans un assez long tube en quartz.

La production des radiations ultra-violettes est obtenue en faisant passer un courant électrique à haute tension dans un tube rempli d'argon. Toutes ces opérations étant faites à froid (d'ailleurs, le procédé Scheidt s'appelle procédé à froid).

D'après Finlay et Watson les résultats obtenus avec les laits Scholl et Scheidt ont été sensiblement les mêmes.

Ce qu'il faut retenir du *modus operandi* de ces laits irradiés vendus sous des noms d'auteurs diffé-

rents c'est, comme le fait remarquer M. Bordas, « que le contrôle paraît assez délicat à exercer efficacement ».

Les résultats obtenus dans la cure du rachitisme ont été publiés par de nombreux auteurs : Hess et Weinstock, Kramer, Cowel, Hottinger, Gyorgy, Spolverini à l'étranger, Lesné, Mouriquand, Marfan et leurs collaborateurs en France. Ces divers expérimentateurs ou cliniciens ont obtenus des résultats comparables.

En voici les conclusions générales :

Le lait, convenablement irradié et bien administré, exerce sur les enfants une action eutrophique évidente en stimulant et en favorisant les fonctions nutritives, l'ossification et l'accroissement régulier,

Ce pouvoir eutrophique se manifeste d'une façon particulièrement sensible selon la dose d'irradiation et l'âge du sujet.

Le bienfait que l'on peut obtenir est proportionné à la dose d'irradiation à laquelle l'aliment a été soumis, au temps écoulé depuis, à l'état dans lequel se trouvait la substance alimentaire avant le traitement et la façon dont elle a été administrée.

Cette action eutrophique peut être annulée et même invertie (ralentissement de la croissance) du seul fait — tout autre cause possible mise à part — que la charge photoélectrique fournie à l'aliment était trop forte, surtout par rapport à l'âge du sujet qui devait en faire usage.

L'observation clinique montre que plus l'organisme est jeune, plus il est sensible à l'action du lait irradié.

Le pouvoir eutrophique conféré au lait par l'irradiation est différent et indépendant du pouvoir antirachitique. (MM. Lesné et R. Clément ont observé le même phénomène pour l'huile de foie de morue.) Il en résulte d'une façon générale que plus fort est le pouvoir antirachitique dont un aliment est doté, plus faible est l'action eutrophique qu'il peut exercer.

Le temps provoque une diminution du pouvoir eutrophique conféré au lait par l'irradiation ultra-violette.

Dans la pratique, le lait, convenablement irradié dans un but eutrophique, a été la plupart du temps bien toléré, bien digéré et bien accepté par les enfants. Il y a eu des accidents que nous étudierons plus tard.

On a soumis à l'irradiation ultra-violette de nombreux aliments avec des résultats variables. Les farines de blé ou d'avoine, le jaune d'œuf, la viande, la caséine, la bile, la peau (humaine ou de veau), des pâtes dentifrices, etc., mais nous n'avons pu recueillir une documentation sérieuse sur leur valeur réelle. Il n'est pas jusqu'à l'eau que l'on ait irradiée. Les recherches italiennes ont porté sur l'étude de l'eau radioactivée et sur la possibi-

lité d'utiliser cette radioactivité comme stimulant de l'énergie vitale. Pagliani a pu en apprécier les effets bienfaisants chez les enfants de l'école de malariologie de Rome à qui l'on fit absorber de 1/4 à 1/2 litre d'eau radioactivée par jour.

Les sels minéraux, sauf le chlorure de manganèse (E. Rousseau), se sont montré complètement dépourvus de toute activabilité.

2° *Lipoïdes*

A) CHOLESTÉRINE

Guidés par le fait que le principe antirachitique de l'huile de foie de morue est concentré dans l'insaponifiable, c'est-à-dire dans la cholestérine et autres corps analogues, des chercheurs entreprirent des expériences sur la cholestérine irradiée. Celles de Hess et de ses collaborateurs sont particulièrement importantes.

Ces auteurs, utilisant des doses quotidiennes de cholestérine irradiée de l'ordre du milligramme, ont pu enrayer et même guérir le rachitisme expérimental du rat. Parsons en Angleterre, Gyorgy, Weinstock en Allemagne, Hottinger et Wieland, de Bâle, signalent des résultats cliniques analogues. Mais les travaux allemands ont démontré que cette activabilité de la cholestérine n'est pas due à la

cholestérine elle-même (puisque si on utilise une cholestérine chimiquement pure obtenue par cristallisations répétées ou à partir de son dibromure on n'observe aucune activation par les ultra-violets), mais à d'autres lipoides qui constituent des impuretés.

En cherchant à isoler l'élément réellement sensible aux rayons parmi les zoostérines et les paytostérines, Hess, Steenbock et Black, Rosenheim, Windauss fixèrent leur choix sur une phytostérine de l'ergot de seigle : l'ergostérine. Les cholestérines activables en contiennent de 1/20^e à 1/50^e pour 100 et les levures à l'état frais 0,15 %.

B) ERGOSTÉRINE

Parmi les nombreuses substances soumises à l'action des rayons ultra-violets l'ergostérine est celle qui peut acquérir, sans contredit, le plus grand pouvoir antirachitique.

L'ergostérine a été découverte par un chimiste français, Ch. Tanret, en 1889, dans l'ergot de seigle. Gérard, de Lille, a montré plus tard que l'on pouvait l'extraire de certaines algues, champignons ou levures (1).

(1) A l'état naturel on en trouve des traces dans les graisses animales et végétales ; dans le sang humain (Degwith) dans la peau (Rosenheim, Wabster).

C'est un corps cristallisé, non saturé, possédant trois liaisons éthyléniques et une fonction alcool secondaire, de formule brute $C_{27}H_{41}OH$. Elle est parfaitement inerte au point de vue physiologique avant l'irradiation, mais si elle est exposée dans certaines conditions aux rayons ultra-violets elle acquiert alors des propriétés antirachitiques extrêmement puissantes et cela à doses infinitésimales (Windauss et Pohl).

L'ergostérine se comporte donc comme une provitamine (Windauss) que l'irradiation U. V. transforme sinon en vitamine D, du moins en une substance réalisant les propriétés de la vitamine antirachitique à un degré inconnu jusqu'ici. En effet, elle s'est montrée 2.000 fois plus active que le cholestérol irradié et 100.000 fois plus que l'huile de foie de morue.

Au point de vue physico-chimique, c'est un corps très voisin de la cholestérine dont il est l'isomère. La solubilité, le point de fusion, les réactions colorées de Salkowsky et Liebermann, l'aspect sont identiques pour les deux corps.

Les différences résident dans une modification du spectre d'absorption de l'ergostérine irradiée et la non précipitation par la digitonine de cette même ergostérine.

Mouriquand a découvert une zoostérine dans l'escargot de Bourgogne (*Hélix pomatia*). Cette héliostérine irradiée possède un pouvoir antirachitique comparable à celui de l'ergostérine.

CHAPITRE III

CONDITIONS DE FORMATION

ET DE DESTRUCTION

DE LA VITAMINE ANTIRACHITIQUE

Par quel mécanisme la provitamine D., cette substance indifférente présente dans les aliments activables, peut-elle être transformée par irradiation en une substance très active ayant les propriétés de la vitamine D. ? Si les transformations intimes subies par les aliments ou l'ergostérine sont encore du domaine de l'hypothèse, on connaît tout au moins les modifications du spectre d'absorption. Heilbron, Kamm et Morton ont démontré que le pouvoir antirachitique donné par les rayons U. V. à l'ergostérol est accompagné d'un changement dans le spectre d'absorption de cette substance. L'ergostérol montre avant l'irradiation trois bandes bien définies à 2935, 2815 et 2700 A°. Pendant l'irradiation ces trois bandes disparaissent et une nouvelle bande se forme avec maximum à 2470 A°. Cette nouvelle bande appartient à la vitamine D. En prolongeant l'irradiation, cette bande disparaît à son tour et correspond à une destruction

de la Vitamine D. Les auteurs ont incriminé certaines radiations ultra-violettes.

M^{lle} Van Stolk, MM. Dubreuil et Heudebert, après avoir éliminé les rayons incriminés ($\lambda < 2550 \text{ A}^\circ$), ont irradié une solution alcoolique d'ergostérol jusqu'à disparition complète des bandes de l'ergostérol. Ils ont trouvé une faible bande caractéristique de la vitamine D. « La faiblesse de la bande indique que le produit est détruit avec une vitesse de réaction presque égale à celle de sa formation. » Les mêmes auteurs ont alors irradié la solution alcoolique d'ergostérol dans une atmosphère d'azote sans filtrer le rayonnement ultraviolet. Ils ont trouvé alors nettement « une absorption sélective avec un maximum de 2503 A° ». Ils ont observé : « pour l'ergostérine pure, quatre bandes d'absorption avec des maxima à $2932, 2815, 2700$ et 2600 A° . Pendant l'irradiation, les trois premières bandes disparaissent tandis que la quatrième augmente en intensité, simultanément avec l'apparition de deux nouvelles bandes ayant des maxima à 2503 et 2405 A° . La bande à 2600 A° est donc commune à l'ergostérol et à la vitamine D. La bande 2503 A° se développe à une intensité égale à celle des bandes 2815 et 2700 A° de l'ergostérol.

« En continuant l'irradiation pendant 4 heures, les trois nouvelles bandes ne disparaissent pas. Au

Jout de 6 heures d'irradiation elles sont toujours présentes mais un peu affaiblies, ce qui laisse prévoir leur destruction. »

Les auteurs concluent donc que la réaction :
« Ergostérol U. V. $\Rightarrow$ vitamine D., $\Rightarrow$ produit de décomposition, est un phénomène d'oxydation. La destruction finale de la vitamine D. n'est pas due à l'émission par la lampe à mercure de radiations nuisibles, mais à une oxydation, laquelle, en solution alcoolique, ne peut être évitée entièrement (Hoyle), mais que l'on peut ralentir considérablement en opérant en atmosphère d'azote. »

La formation et la destruction de la vitamine D. seraient donc dues à une oxydation. Delore, P. Rousseau ont démontré la formation d'oxygène actif peroxydique dans l'ergostérol irradié et son pouvoir oxydant.

D'après Hugenin, les propriétés biologiques nouvelles acquises par l'ergostérine irradiée seraient dues « à une modification physico-chimique ». Il y aurait résonnance photo-chimique. Il s'agirait de « modifications dans le groupement des ions électriques gravitant autour du noyau inchangé de la molécule et cette modification entraînerait une accumulation d'énergie potentielle dont la décharge amènerait une modification humorale traduisant le pouvoir antirachitique du corps irradié, »

Quoi qu'il en soit de la nature de ces transfor-

mations, il ressort des travaux de nombreux auteurs, en particulier de ceux de Lesné et R. Clément, que l'activité antirachitique des substances irradiées est soumise à certaines conditions.

Cette activité dépend de la matière première soumise à l'influence de l'irradiation. Nous avons vu qu'une substance était d'autant plus activable qu'elle est plus riche en lipoïdes. Pratiquement, on irradie surtout le lait sec, les farines et l'ergostérol.

Si la matière première à son importance, l'état sous lequel elle se trouve importe également (cristaux, poudre, solution, suspension), « l'épaisseur de la couche exposée à l'irradiation, la façon dont est présentée la substance à cette irradiation, son brassage, la concentration des solutions, enfin le temps d'exposition sont autant de facteurs dont chacun joue un rôle important ». (Lesné, R. Clément.)

« Les manipulations auxquelles sont soumis les produits irradiés, leur conservation, la préparation qu'on leur fait subir, le mode de conservation ne sont pas indifférents. Les solutions huileuses se montrant beaucoup plus actives que les granulés et moins toxiques que les solutions alcooliques (Eliford Hoyle), suivant que la substance irradiée est, au cours de sa préparation ou ensuite, plus ou moins protégée contre l'oxydation, ses propriétés

thérapeutiques persisteront ou l'on constatera cette dégradation d'activité qui est un écueil de la méthode. » (Lesné, R. Clément.)

La source lumineuse utilisée est aussi un facteur très important. D'après Windauss, la lampe au magnésium serait préférable à la lampe à mercure, car elle donnerait plus de radiations de longueur d'onde, de 280 à 285 μ , μ . La distance entre la source et le produit irradié doit varier entre 30 et 40 centimètres : la durée doit être de 30 minutes avec une lampe de 220 volts, 3 ampères et quelques millions de bougies.

Nous avons vu que l'activité antirachitique se détruit rapidement si on prolonge trop longtemps la durée d'irradiation.

Enfin, une notion extrêmement importante c'est celle de la dégradation de l'activité avec le vieillissement de la substance irradiée. On peut en atténuer les effets, mais non pas les empêcher complètement en les mettant à l'abri de l'oxydation. Ainsi, certains ergostérols irradiés qui avaient paru excellents à Lesné et R. Clément s'étaient montrés dépourvus de la presque totalité de leur valeur antirachitique au bout de trois mois.

CHAPITRE IV

EXPÉRIMENTATION SUR LES ANIMAUX DES SUBSTANCES IRRADIÉES

Avant d'entrer dans le domaine de la clinique, les substances irradiées ont été expérimentées sur des animaux de laboratoire : rats, chiens et lapins.

A) EXPÉRIMENTATIONS SUR LE RAT

On s'est servi surtout de jeunes rats blancs de 40 à 60 grs. Ces rats sont soumis à un régime rachitigène dont le type est celui de Shermann-Pappenheimer, d'autre part, ils sont élevés à l'obscurité.

Au bout d'une vingtaine de jours les rats présentent les signes classiques du rachitisme expérimental. Défaut d'ossification des cartilages épiphysaires, élargissement de tous les cartilages fertiles, cyphose, chapelet costal, etc. On les sépare

alors en deux lots, dont l'un servira de témoin et l'autre recevra des substances irradiées. Si on ajoute chaque jour au régime de ce dernier lot quelques gouttes d'une solution huileuse d'ergostérine irradiée, le rachitisme rétrocede très rapidement et les jeunes rats reprennent leur croissance : les cartilages de conjugaison s'ossifient, les épiphyses se soudent à la diaphyse, la trame cartilagineuse de l'os se calcifie, il y a augmentation des cendres en Ca et en P.

Des doses très faibles d'ergostérine irradiée sont actives. Windauss et Hess estiment qu'une dose de 1/1.000^e de milligramme d'ergostérine pure est suffisante pour empêcher le rachitisme chez le rat.

Hottinger, Rosenheim pensent qu'une dose de 1/100.000^e est encore prophylactique (2). Si l'on compare la dose minima de cholestérine active qui est de 1 mmgr. aux doses infimes d'ergostérine que nous venons de voir, on conçoit l'activité formidable que possède cette substance. Un milligr. d'ergostérine correspond à environ 200 cc. de la meilleure huile de foie de morue. (Rosenheim et Webster.)

B) EXPÉRIMENTATION SUR LE CHIEN

Le chien est plus intéressant que le rat, son rachitisme, qui est parfois spontané, ressemble davantage au rachitisme humain.

Hottinger a obtenu de bons résultats en traitant des chiens rachitiques par l'ergostérol irradié.

Il a soumis un lot de quatre chiens au régime rachitigène de Mellamby. L'un d'eux, devenu rachitique, reçut avec sa ration quotidienne 1 milligr. d'ergostérol irradié. Au bout de 22 jours, il y eut une amélioration constatable à la radio et 8 jours plus tard, la guérison. L'examen radiologique et histologique du squelette ne montra rien d'anormal.

Quatre autres chiens, nourris à des régimes variés normaux, mais atteints de rachitisme spontané sévère, furent traités par l'ergostérine irradiée. Pendant le traitement, qui dura 26 jours, les animaux furent mis à l'obscurité et nourris de la même façon. Ils reçurent des doses d'ergostérol irradié variant entre $1/10^e$ de milligr. et 1 milligr.

Dans ces conditions, Hottinger a constaté que de faibles doses d'ergostérol irradié améliorent le rachitisme, mais ne peuvent l'enrayer ; qu'un traitement plus prolongé et plus intense augmente la calcémie, la phosphatémie et le taux du sodium sanguin ; qu'il y a parfois guérison complète du rachitisme spontané et toujours amélioration.

Un grand nombre d'autres expérimentateurs français ou étrangers ont également constaté la puissance de fixation du calcium des substances irradiées sur le rachitisme expérimental. Il est diffi-

cile de dire comment se fait cette fixation du calcium. Hess a attiré l'attention sur les parathyroïdes. On sait que si l'on donne de l'extrait de parathyroïde à un animal, le Ca du sang s'élève et que si l'on cesse l'emploi de cette drogue, le Ca revient rapidement à son taux de départ. Avec l'ergostérol irradié, on a une augmentation du taux du calcium qui se maintient très longtemps après la cessation du médicament. Il semblerait que le produit s'accumule dans l'organisme et stimule les parathyroïdes. La raison que donne Hess de cette action sur les parathyroïdes est la suivante :

Si on donne de grosses doses d'ergostérol irradié à un singe, maintenu pendant plusieurs mois en état d'hypocalcémie par un régime approprié, le taux du Ca revient rapidement à la normale. Après ablation des parathyroïdes à cet animal, le taux du calcium baisse de nouveau pour ne plus remonter, malgré l'administration d'ergostérol irradié.

En fait, l'action des substances irradiées sur le mécanisme régulateur du calcium, est encore du domaine de l'hypothèse.

CHAPITRE V

LES SUBSTANCES IRRADIÉES CHEZ L'HOMME LEURS EFFETS THÉRAPEUTIQUES

Le fait que les substances irradiées exercent une telle action antirachitique sur l'animal justifiait la conclusion qu'elles pourraient avoir une action semblable sur le rachitisme humain. De très nombreux cliniciens et plus particulièrement : Marfan, Lesné, R. Clément, S. Simon, Armand-Delille, Nobécourt, Lereboullet, Levy-Solal, Mouriquaud, M^{me} Odier-Dollfus, Huguenin, M^{lle} Prieur, Bertrand, etc., en France, ainsi que toute une pléiade d'auteurs étrangers, ont utilisé les diverses préparations irradiées : ergostérol, lait, farines, etc., dans le rachitisme évolutif du jeune enfant.

D'une façon générale, les résultats ont été excellents. Les études cliniques ont porté sur les enfants présentant du rachitisme évolutif avec : chapelet costal, épaissement des épiphyses, bourrelets sus-malléolaires, élargissement des fontanelles, cranio-

tabès ; décalcification des épiphyses constatée à la radio, hypocalcémie et hypophatémie s'accompagnant fréquemment de tétanie. Hypotonie musculaire, anémie globulaire, déformations osseuses (Marfan). Chez les enfants mis au traitement par les substances irradiées (en principe l'ergostérol irradié) on a pu constater au bout de quelques jours une amélioration de l'état général. L'enfant d'abord inerte, remue, s'assoit, essaye de se lever. Il devient plus remuant et plus gai (Bocquentin). L'hypotonie musculaire et les sueurs diminuent d'abord. Au bout d'une quinzaine de jours, le cranio-tabès disparaît, les fontanelles se rétrécissent. L'adénopathie et l'anémie persistent plus longtemps.

La radio confirme cette amélioration. En quelques semaines, les os se recalcifient, deviennent opaques et l'on peut voir la ligne diaphyso-épiphyse se régulariser, s'épaissir et de nouveaux points d'ossification se former. Les déformations osseuses se montrent plus résistantes.

L'examen du sang corrobore ces résultats ; le calcium et le phosphore du sang remontent progressivement à la normale. (Nous verrons plus loin comment ils peuvent dépasser la normale d'une façon inquiétante.)

Tels sont les heureux résultats obtenus dans de nombreux cas de rachitisme.

L'action prophylactique a toujours été moins nette que l'action curative. Toutefois, même dans ce cas, Lesné, R. Clément et Simon font remarquer que l'efficacité thérapeutique dépend de facteurs multiples : l'âge de l'enfant, le milieu dans lequel il vit, le régime auquel il est soumis, l'ancienneté du rachitisme, le degré des lésions. La guérison est plus rapide chez les enfants qui ne vivent pas dans un milieu privé d'air et de lumière, chez ceux qui ont un régime alimentaire normal, chez ceux dont les lésions sont moins évolutives.

Les résultats obtenus avec les diverses substances irradiées sont comparables, mais plus rapides avec l'ergostérol.

L'ergostérol irradié est généralement administré en solution à 1 % dans l'huile d'olive, sous forme de gouttes à la dose de 2 à 3 milligr. par jour chez le nourrisson, et 3 à 4 milligr. chez l'enfant.

Dans la tétanie, il y a également une action efficace, les convulsions diminuent rapidement, en même temps que s'atténue le signe de Chvostek.

Dans l'ostéomalacie on peut obtenir de bons résultats, mais avec des doses prolongées et fortes. La guérison peut cependant être obtenue.

Outre le rachitisme, la tétanie, l'ostéomalacie, les purpuras hémorragiques, et en général toutes les affections justiciables de l'héliothérapie, ou de la lampe à vapeurs de mercure, on a reconnu l'effica-

cité thérapeutique de l'ergostérol irradié dans certains cas d'anémie, de carie dentaire ; dans les anorexies des enfants et pour la croissance des prématurés ; dans les maladies infectieuses de l'enfance ; et même en chirurgie pour le traitement des pseudarthroses, des fractures et le pansement des plaies atones. En somme l'irradiation indirecte peut trouver des indications dans tous les cas où la r calcification est utile.

DEUXIÈME PARTIE

LES INCONVÉNIENTS DES SUBSTANCES IRRADIÉES

Les substances irradiées présentent-elles des dangers ? Comme le dit M. J. Mouzon, dans un travail remarquable, auquel nous avons fait de larges emprunts, « de cette question dépend pour une grosse part la place qu'elles doivent prendre dans le traitement et la prophylaxie du rachitisme ».

La puissance thérapeutique de l'ergostérine irradiée n'est pas douteuse et ne saurait, comme le dit très justement Mouzon, « être discutée ». Nous avons vu les résultats remarquables qu'on pouvait attendre de cette nouvelle médication.

Cependant, en Amérique, d'après Mouzon, le Conseil de pharmacie et de chimie, dont on connaît la sévérité et la prudence extrêmes, n'a pas accepté cette drogue nouvelle, pas plus que es

nombreuses préparations irradiées qui pullulent en ce pays. (Hess.) « Il semble que cette réserve s'autorise de deux ordres d'arguments. » (Mouzon) :

1° Les substances irradiées pourraient présenter des dangers ;

2° Il n'y aurait pas avantage à substituer l'ergostérine irradiée pure aux vieilles méthodes antirachitiques comme l'huile de foie de morue, la douche actinique, l'héliothérapie.

CHAPITRE I

ACCIDENTS OBSERVÉS AU COURS DU TRAITEMENT PAR LES SUBSTANCES IRRADIÉES

Jusqu'à ces dernières années, il avait paru peu probable que des méfaits pussent être causés par des doses excessives de vitamines. Plusieurs auteurs ont, il est vrai, attribué certains symptômes à l'administration d'une quantité excessive de vitamine A (Arvay) ou de vitamine B (Scheer), mais la spécificité des intoxications décrites n'a pas été définitivement établie. L'ergostérine irradiée était considérée comme absolument inoffensive. Mais en 1928, A. Kreitmair et Th. Moll ont cité des cas d'« hypervitaminose » avec la vitamine D qui semblent vraiment alarmants. Leur attention fut attirée sur ce sujet par un article dans lequel Pfannenstiel décrivait les effets obtenus sur de jeunes lapins par

l'administration de diverses doses d'une préparation irradiée.

A. — CHEZ L'ANIMAL

Pfannenstiel, en juillet 1927, communiquait à la Société Médicale Scientifique de Münster, des cas d'accidents graves survenus chez des lapins dont il voulait augmenter le pouvoir bactéricide du sang. De petites doses (2 gouttes par jour de la solution d'ergostérine irradiée à 1 %, soit moins d'un milligramme) augmentaient le pouvoir antitoxique de leur sérum à l'égard du poison éberthien et semblaient bien supportées. Mais de plus fortes doses (quatre gouttes par jour de la solution à 4 %) provoquaient des accidents inattendus :

D'après Mouzon, tous les animaux — des lapins de 800 à 1.000 gr. — mouraient de cachexie en 4 à 6 jours. Bien plus, des doses faibles (deux gouttes par jour de la solution à 1 %) amenaient à la longue la mort de 9 animaux dans la cachexie. Les lapins commençaient par maigrir, perdaient l'appétit. Ils avaient de la diarrhée, des poils hérissés. Ces accidents cessaient complètement si on arrêtait l'ergostérine irradiée. A l'autopsie, il y avait disparition complète de la graisse dans le tissu cellulaire sous-cutané et dans les viscères ainsi qu'une sécheresse parcheminée des muqueuses.

Il faut remarquer que ces lapins n'étaient pas soumis à un régime carencé et que si on les soumettait à un régime rachitigène, ils ne faisaient pas d'accidents d'intolérance à l'ergostérine.

Ces observations concordaient avec les expériences que Kreitmair et Moll faisaient sur une plus grande échelle (240 animaux).

Pour la souris blanche, ils trouvèrent que 2 mill. par jour d'ergostérine étaient une dose mortelle en 6 jours. Il y avait d'abord : perte de l'appétit et de l'activité, hérissément du poil, somnolence, accélération de la respiration, amaigrissement considérable, diarrhée et mort.

Une dose de 1 milligr. provoquait plus tardivement des accidents analogues, pas toujours suivis de mort.

Avec une dose de 0 gr. 0005, il y avait seulement perte de poids.

Une dose massive et unique de 5 à 20 mmgr. provoquait des accidents mortels.

Pour le rat blanc, une dose de 0,0005 amenait la mort.

Pour le cobaye, il fallait 0 gr. 40 ;

Pour le chat, il fallait 0 gr. 005.

Pour le chien, la dose mortelle était de 0,005 par kilog.

Mais pour les oiseaux, 0 gr. 050 n'avaient pas d'effets nocifs (Auger). Chez l'axolotl, une dose de 10 mmgrs était inoffensive.

A l'autopsie, on a trouvé un dépôt calcaire considérable, particulièrement dans les parois vasculaires, dans le muscle cardiaque, dans la paroi gastrique, les poumons, les reins et la musculature intercostale. Les gros vaisseaux, et quelquefois aussi les petits, étaient devenus des « tubes rigides ». La rate était quelquefois fortement atrophiée et l'intestin grêle présentait une congestion hémorragique des muqueuses.

C'était un tableau de forte sclérose vasculaire, les autres symptômes étant secondaires. Le degré de sclérose variait avec l'espèce d'animal (1).

On connaît la sclérose cholestérinique que l'on peut provoquer chez le lapin en 6 mois, avec une dose quotidienne d'au moins 0 gr. 10 de cholestérine. Cette sclérose est d'ailleurs du type athéromateux. Avec l'ergostérol non irradié, Kreitmair et Moll ont obtenu des lésions de sclérose au bout de 3 mois, tandis que avec l'ergostérine irradiée des accidents surviennent en 8 à 15 jours.

Le temps que mettent les symptômes de sclérose à se développer est inversement proportionnel à la dose. Les auteurs n'indiquent pas cette dose, mais on sait qu'au cours de l'irradiation de l'ergostérine, une certaine partie reste inchangée, ou n'est pas immédiatement convertie en vitamine D. En l'ab-

(1) Kreitmair et Moll ont donné à ces accidents le nom « d'Hypervitaminose. »

sence d'une plus grande évidence, il est possible que la sclérose de Kreitmair et Moll, avec de grosses doses d'ergostérol irradié, puisse être due à cette partie inactivée et non à la vitamine.

Reyher et Walkhoff (de Berlin) ont obtenu des accidents comparables à ceux de Kreitmair et Moll, en utilisant des substances irradiées variées (lait cru avec et sans oxygène; lait sec irradié du commerce, préparation de jaune d'œuf, ergostérol irradié à des doses inférieures à 1 milligr. par jour) sur des souris. C'était le même tableau de sclérose des différents organes, particulièrement intense et rapide chez les femelles pleines, ou chez les souris nourries au régime rachitique.

Reyher et Walkhoff interprètent différemment la cause de ces accidents. Pour eux, l'action des aliments irradiés se borne à provoquer des dépôts calcaires sans avoir d'action thérapeutique véritable.

Cette calcification ne serait que le premier stade d'une action toxique aboutissant à la longue à l'hyperminéralisation grave que les auteurs ont vue chez l'animal. Elle ne serait pas due à une vitamine, mais seulement à un produit toxique, développé sous l'influence des rayons ultra-violet (nitrites ?).

Degkwitz a combattu la théorie de Reyher. Il aurait même obtenu avec de l'huile d'olive pure,

des lésions scléreuses analogues à celles que provoque l'ergostérine irradiée.

Hückel et Wenzel de Gottingen, Smith et Elvove d'Amérique, ont obtenu des résultats analogues à ceux de Kreitmair et Moll.

Depuis peu a paru un mémoire important de C. W. Herlitz, I. Jundell et F. Wallgren. Ils ont expérimenté sur 200 souris, leur administrant une dose, par kilogr., d'ergostérol irradié, correspondant à celles qu'on emploie en pédiatrie ; ils ont vu presque constamment, quand l'expérience a été prolongée assez longtemps, des lésions histologiques du cœur et aussi des muscles et s'élèvent contre ce qu'ils appellent « l'hystérie moderne de la vitamine et de la lampe de quartz » (d'après Lereboullet).

En vérité, les observateurs allemands font remarquer que la dose d'ergostérine irradiée nécessaire pour provoquer des effets toxiques, est très supérieure à la dose utile pour prévenir ou guérir le rachitisme. Ainsi la dose thérapeutique pour le rat est de 0 gr. 0001 à 0 gr. 00001 d'ergostérine irradiée, tandis que la dose toxique est supérieure à 0 gr. 001 par jour.

B. — CHEZ L'HOMME

En est-il de même chez l'homme ? Pour beaucoup de médecins qui ont utilisé l'ergostérine irradiée, il n'a pas été observé le moindre signe d'intolérance. Lesné et R. Clément ont même pû administrer à des enfants des doses d'ergostérine irradiée plus élevées qu'on n'a coutume de le faire normalement sans observer de troubles. Une fillette de 15 ans, atteinte de spasmophilie chronique, a pu prendre pendant 15 jours 32 mmg. d'ergostérol irradié chaque jour sans aucun inconvénient. Seules ces fortes doses ont beaucoup atténué un signe de Chvosteck tenace depuis plusieurs années. Les auteurs ne préconisent pas toutefois l'usage habituel d'aussi fortes doses; pour eux il n'y aurait pas d'accidents sérieux à redouter.

Quelques auteurs signalent des troubles digestifs. Nous connaissons une fillette de 8 ans à qui on a donné une ergostérine irradiée aux doses prescrites sur l'étiquette. Il s'en est suivi des troubles digestifs avec diarrhée, léger amaigrissement, fatigue ; ces troubles ont cessé avec l'interruption du produit. Nous devons dire que l'enfant n'était pas rachitique et que l'ergostérol lui était donné à titre de fortifiant.

W. Gœbel, Würzinger, Vogt signalent des cas de diarrhée chez des nourrissons.

Les travaux les plus suggestifs sont ceux de Hess, de New-York. Le savant américain, qui est l'un des promoteurs de la thérapeutique par les substances irradiées, réclame la plus grande prudence dans l'utilisation de ces substances.

Des recherches très précises de cet auteur ont mis en évidence des cas indiscutables d'*hypercalcémie* et d'*hyperphosphatémie*.

Le dosage du phosphore inorganique et du calcium du sang est un critère chimique précieux pour l'étude de l'activité antirachitique d'une substance. Hess et Lewis ont utilisé ce test chez tous les enfants rachitiques traités par l'ergostérine irradiée, ainsi que chez des enfants sains, traités préventivement. Chez tous ils ont observé une élévation de la calcémie et de la phosphatémie. (On sait que le taux normal du phosphore inorganique est de 0 gr. 005 par 100 cc. de sérum, et celui du calcium de 0 gr. 010 par 100 cc. de sérum.) Chez certains, il y a eu même « *hyperminéralisation* ».

1° *Accidents observés chez des enfants rachitiques*

Dans deux cas de Hess, le *phosphore inorganique* a atteint anormalement un taux très élevé,

Dans l'un d'eux, le P inorganique du sang monta de 63 milligr. par litre à 96 mm. au bout de 24 jours de traitement avec 2 mmg. 5 d'ergostérine irradiée par jour.

Le deuxième cas était un jumeau atteint d'ostéopore et de rachitisme. Avec la même dose d'ergostérine irradiée, le phosphore du sang monta de 38 à 104 mmg. par litre en quatre semaines. Le taux normal avait presque doublé.

Pour ce qui est de l'*hypercalcémie*, son taux suit de près celui de la phosphatémie.

Il y a des cas où le calcium du sang est monté de 38 mmg. à 114 mmg. par litre, de 78 à 116 mmg. en moins d'un mois, de 79 à 109 après un intervalle de quinze jours. Il y a un cas où le calcium s'éleva à 136 mmg., après un traitement de six semaines, avec moins de 1 mmg. par jour. Malgré ce taux anormalement élevé du calcium sanguin, le processus rachitique a continué.

Hess cite encore des cas de 152, 138 mmgrs.

En d'autres termes, dans quelques cas de rachitisme et de tétanie, l'administration d'ergostérine irradiée a pu provoquer soit une augmentation excessive du Ca sanguin ou du phosphore inorganique, soit les deux à la fois. A la radio il y avait hyperminéralisation locale,

2° Accidents observés chez des enfants sains

Le calcium sanguin a atteint assez fréquemment des taux anormalement élevés chez des enfants sains ayant reçu des doses d'ergostérine irradiée conformes à celles que l'on prescrit habituellement. Il est vrai que, dans quelques cas seulement, ce taux élevé fut associé à des manifestations cliniques défavorables. Mais dans la majorité des cas, il y a eu hypercalcémie. Hess et Lewis citent deux cas où des symptômes fâcheux furent observés en même temps que l'hypercalcémie : chez un enfant qui avait reçu 5 mmg. d'ergostérine irradiée par jour pendant trois semaines, il y eut perte de poids et fièvre. En douze jours, l'enfant perdit 900 grammes, eut des vomissements et présenta une somnolence marquée, ainsi qu'un état mental particulier. Le calcium du sang était de 162 mmg., alors que le taux du phosphore inorganique était à peu près normal. Les phénomènes mirent trois semaines à disparaître après l'interruption du traitement.

Un autre enfant présenta à peu près les mêmes troubles, sous l'influence de l'ergostérine irradiée. Somnolence, fièvre, deshydratation.

Il est possible que ces enfants aient été particulièrement sensibles à l'action de l'ergostérine irra-

diée. En fait, l'un d'eux refit les mêmes troubles une deuxième fois, avec une poussée d'hypercalcémie à 147 mmgrs à la suite d'une reprise d'ergostérine irradiée pendant trois semaines. Malgré l'hypercalcémie, l'enfant augmenta de poids jusqu'au vingt-cinquième jour, où la courbe de poids s'abaisa en même temps que des vomissements apparurent. Le Ca était alors à 176 mmgrs. Le temps de coagulation était diminué ; les réactions électriques paresseuses. Cet enfant présenta même de l'albuminurie et de la cylindrurie.

Ces symptômes ressemblent beaucoup à ceux que l'on observe au cours de trop fortes irradiations ultra-violettes et semblent liés à l'hypercalcémie.

Celle-ci s'accompagne d'une précipitation locale du calcium dans le squelette, qui constitue un des avantages de la médication comme le fait remarquer Mouzon, mais qui peut aussi présenter des inconvénients. L'un des signes les plus frappants, c'est la calcification rapide des os du crâne. Le cranio-tabes disparaît presque complètement en trois semaines. Les radios ont toujours montré non seulement une calcification marquée, mais une hypercalcification des épiphyses avec un aspect éburné, non seulement chez les rachitiques, mais aussi chez les enfants sains.

3° L'ergostérol irradié augmente aussi le taux de la cholestérine (Fritz Lasch) chez l'adulte

L'administration prolongée d'ergostérol irradié pendant des semaines et des mois à des adultes, à la dose de 0,004 pro die a provoqué une augmentation de 10 % de la cholestérine du sang. Fritz Lasch en a observé 14 cas typiques, en particulier chez un artério-scléreux. Il n'y a pas eu d'accident : mais savons-nous si cette augmentation de cholestérine ne pourrait en déterminer chez des artério-scléreux athéromateux ou néphritiques. (Mouzon.)

4° Accidents observés chez des enfants tuberculeux

Des accidents beaucoup plus sérieux ont été observés à la clinique de Degkwitz, à Greifswald, par Bamberger et Spranger. Ces auteurs s'étaient d'abord assurés chez des cobayes tuberculisés, que l'ergostérine irradiée (Vigantol), même à la dose élevée de 12 mmg. par kilogr., ne déterminait aucun phénomène fâcheux. Ils appliquèrent ensuite la médication chez des enfants tuberculeux. En voici quelques observations :

OBSERVATION I (enfant 1 des auteurs)

Nourrisson de 1 an, pesant 7.900 grs. Température normale, en bon état d'alimentation, sans rachitisme.

A l'examen du poumon : au sommet gauche, respiration diminuée, expiration soufflante, pas de râles.

A la radio : grosse ombre dans la région hilare gauche, sans limite nette avec le lobe inférieur du poumon gauche.

Urines et selle normales.

Sang: gl. rouges 4.500.000.

Hémoglobine, 70 %.

Gl. blancs, 7.400.

Médication : Pendant 25 jours, on donne à l'enfant, 20 mmgs. d'ergostérine irradiée (Vigantol) par jour en trois fois, soit 2,5 mmg. par kilogr. •

On note d'abord : subjectivement et objectivement, une amélioration. Le stridor diminue nettement. L'enfant joue, est gai. Température normale.

Puis, peu à peu, on observe une pâleur croissante, une diminution de l'appétit.

Le quatorzième jour il y a un premier vomissement, l'enfant tousse davantage, le stridor s'accroît. Pas de fièvre, mais pâleur et subictère. Le foie et la rate sont palpables.

A la radio, extension de l'ombre au sommet gauche.

On supprime l'ergostérine irradiée en présence de l'aggravation de l'état général.

Pendant encore quelques jours, aggravation de l'état : yeux excavés, peau jaunâtre, violente toux d'irritation.

Tous les aliments étaient presque vomis.

Diminution de poids de 300 gr.

Trois jours après la suppression du Vigantol, il y a eu de l'albumine dans les urines, cylindres granuleux, de nombreux leucocytes et quelques globules rouges.

Dans les jours qui suivent : augmentation de poids, les vomissements cessent, seul l'état des urines reste le même.

Amélioration des signes radiologiques.

Plus tard (?), cet enfant reçut un jour 5 mmgr. de Vigantol en trois fois.

Le lendemain, brusquement, aggravation rapide, aspect cyanotique, ascension de la température, gros foie, grosse rate. Dans le courant de l'après-midi, nouvelle aggravation, *anurie*, fièvre à 40°, collapsus et mort.

OBSERVATION II

Petite fille de 3 ans 1/2 ; état général satisfaisant ; pesant 13 kg. 800 ; ayant eu récemment la rougeole et la scarlatine. Température le plus souvent normale, de temps en temps subfébrile.

Présente des lésions osseuses ; spondylite φ et coxalgie gauche avec forte destruction et luxation de la tête fémorale, abcès ossifluent de la fesse gauche.

A la radio des poumons: grosses ombres hilaires bilatéral.

Formule sanguine : gl. rouges, 3.800.000; hémoglobine, 52 % ; gl. blancs, 4.700.

Médication: pendant 18 jours on donne 25 mmgr. de Vigantol par jour en trois fois (c'est-à-dire 1,8 mmq. par kg.).

On observe : à partir du sixième jour, diminution de l'appétit.

Les jours suivants : aggravation de l'état général, perte de l'appétit, faiblesse, pâleur, yeux cernés.

Petit à petit : vomissements deux à trois fois par jour, soif vive.

Légère amélioration de l'anémie.

Le nombre de globules rouges monte à 4.100.000, l'hémoglobine à 58 %.

Gros foie, grosse rate.

Température normale. Cependant amélioration de l'état local, on ne voit plus rien de l'abcès froid.

On supprime le Vigantol.

Une deuxième reprise du médicament provoque à nouveau des vomissements, de la constipation, de l'albuminurie et de la cylindrurie.

OBSERVATION III (n° 4)

Enfant de 5 ans, très pâle, pesant 15 kg. 8.

Atteint depuis un mois de pleurésie tuberculeuse exsudative. Il est gai et ne donne pas l'impression d'être très malade. Peu de temps après son entrée, il a eu jusqu'à 39°7. Depuis 8 jours, il présente un léger état subfébrile pas ou dessus de 38°.

A la radio : ombre très forte de toute la partie inférieure et moyenne du poumon droit. Les mouvements du diaphragme sont presque totalement abolis.

Ponction : exsudat clair, limpide, stérile.

Sang : gl. rouges, 3.100.000 ; hémoglobine, 71 %.

Médication : pendant 8 jours, l'enfant reçoit 20 mmgr. par jour en trois fois (1,26 mmgr. par kg).

Le sixième jour, brusquement, il y a un vomissement, diminution de l'appétit, légère diminution de poids.

Dans les urines : cylindres granuleux et hyalins et leucocytes.

L'état pulmonaire ne change pas. Quelques jours après, on trouve des globules rouges dans l'urine. Température normale.

A la radio, éclaircissement de l'ombre pulmonaire. Le foie et la rate ne sont plus palpables.

Sang : gl. rouges, 3.000.000 ; hémoglobine, 67 %.

On supprime le Vigantol. Sept jours après, amélioration de l'état général, mais pas d'appétit ; de temps en temps encore un vomissement et toujours diminution de poids. Même état des urines.

L'état pulmonaire se trouve amélioré.

OBSERVATION IV (n° 5)

Enfant de 11 ans, pâle, 27 kg. 5. Bon état général.

Température à 37°8, tousses un peu.

Poumons : depuis longtemps à droite, en arrière et en bas, léger souffle, craquements et râles.

Radio : trainées partant du bile droit, allant vers le diaphragme. Celui-ci immobile à la respiration. Ganglions hilaires très gros. Dans le champ pulmonaire gauche, taches de la grosseur d'une lentille.

Cuti +. Urines normales.

Sang : gl. rouges, 4.100.000; hémoglobine, 90 %.

Médication : pendant sept jours, 30 mmgr. de Vigantol, chaque jour en trois fois.

Le cinquième jour, état général moins bon et un vomissement à la fin du repas du soir.

Dans l'urine, pour la première fois, cylindres granuleux et byalins, pas d'albumine.

Amélioration de l'état pulmonaire : plus de souffle, ni de râles, murmure vesic. normal.

Le septième jour, perte de poids, état général atteint. L'enfant n'est plus gai, il est pâle, perd l'appétit, vomit, surtout le soir, a très soif.

Subfébrile comme auparavant.

Poumons : percuss. et auscult. norm.

Urines : cylindres, pas d'albumine. Quelques globules rouges.

Sang : gl. rouges, 3.700.000 ; hémoglobine, 72 %.

Suppression du Vigantol et sept jours après rétablissement lent, amélioration de l'état général, vomissements plus rares, l'appétit revient toujours cylindrurie.

OBSERVATION V (n° 7)

Fillette de 6 ans de 10 kg. 800, atteinte de péritonite bacillaire. Température à grandes oscillations allant le soir à 39° et le matin à la normale.

Sang : gl. rouges, 3.800.000; hémoglobine, 61 % ; gl. blancs, 6.300.

Selles de temps en temps diarrhéiques.

Médication : pendant six jours, 5 milligr. par jour en trois fois (c'est-à-dire 0.46 mmgr. par kg).

L'état général reste mauvais, fièvre élevée, grandes oscillations. Peu d'appétit.

Le deuxième et le septième jour, vomissement.

Le troisième jour, fièvre à 40°.

Dans l'urine : cylindrurie, leucocytes, pas de globules rouges ni d'albumine.

Sang : début d'anémie, globules rouges, 3.200.000; hémogl., 54 % ; gl. blancs, 7.600.

Suppression du Vigantol : même état des urines et albuminurie.

OBSERVATION VI (n° 8)

Enfant de 7 ans, 24 kgr. Température normale.

Un peu de toux, expectoration modérée.

BK dans les crachats.

Radio des poumons : grosse ombre biliaire droite, d'où partent de fortes trainées vers le diaphragme qui est fixe.

Râles aux deux bases.

Sang : gl. rouges, 4.100.000; hémogl., 72 %; leucocytes, 7.800.

Dans l'urine, quelques leucocytes.

Culi — (rougeole il y a 5 semaines).

Médication: pendant 14 jours, 5 mmgrs. par jour en trois fois (0,20 mmgr. par kg.).

L'état général reste satisfaisant, bon appétit, température normale.

Le quatorzième jour, albumine dans l'urine, quelques leucocytes et cylindres.

Sang : rapide diminution des globules rouges, Globules rouges, 2.800.000 ; leucocytes, 7.600.

Poumons : à la radio, pas de changement ; à l'auscultation, plus de râles.

OBSERVATION VII (n° 11)

Fillette de 6 ans, très amaigrie et petite pour son âge, pesant 13 kg. 8 ; diarrhée chronique.

Poumons: radio: ombres bilaires des deux côtés.

Sang: globules rouges, 3.700.000; hemogl., 58 %; leucocytes: mono et quelques myélo.

Médication: pendant 8 jours, 8 mmgr. de Vigan-tol en trois fois (0,58 par kg).

Durant ces 8 jours, bon état général; les selles s'améliorent, l'appétit reste bon.

Le huitième jour, légère élévation de température à 38°; cylindres granuleux et hyalins dans l'urine avec globules rouges et globules blancs, sans albumine.

Poumons: à la radio, rien de changé.

Sang: globules rouges, 4.200.000.

Aurhamer (d'Augsbourg) a rapporté également des cas d'albuminurie, cylindrurie, glycosurie chez des nourrissons alimentés au lait irradié (d'ailleurs jecorisé).

Il cite encore deux cas mortels et des cas d'accidents toxiques qui ne sont sûrement pas dus à l'ergostérine irradiée. (Mouzon.)

Mouzon rapporte un cas personnel d'essai thérapeutique malheureux chez un pagétique. Ce malade ayant tenté sans succès les médications les plus diverses, fut traité sur ses substances par l'ergostérine irradiée à la dose de 8 mmgr. par jour. L'essai pratique à deux reprises différentes, fut nettement malheureux et le malade accusa une recrudescence des douleurs lors de chacune de ses cures, qui ne durèrent pas plus de huit à dix jours.

Observation que nous devons à l'obligeance du docteur Fougerat de David de Lastours.

Guy B., né le 1^{er} juin 1928 ; à la naissance, 3 kg. 580; 0,50 m.

Enfant de parents semblant sains et n'accusant ni antécédents personnel ou héréditaire. Au biberon dès la naissance.

Est vu régulièrement à une consultation de nourrissons à partir du 17 juillet. Poids, 3 kg. 770; taille, 53 cm. ; le 24 juillet, poids, 3 kg. 805; taille, 53 cm.

Enfant d'aspect souffreteux, poussant mal, hygiène alimentaire déplorable (lait stérilisé non coupé) malgré les conseils donnés à la consultation de nourrissons, pas de diarrhée cependant, mais anorexie et faiblesse générale sans lésion organique apparente.

Les parents mettent à partir du jeudi 26 juillet, l'enfant à un lait irradié, sur le « conseil d'une voisine » prétendent-ils ?

Le 28, le médecin est appelé d'urgence dans la soirée :

Nourrisson au faciès grippé, aux yeux fixes, forte température depuis la veille : 39°8 le 27 au soir, 39° le 28 au matin, 40°2 à l'arrivée du praticien; le biberon de 17 heures au lait sec avait été donné et rendu avec glaires bilieuses pour la petite partie absorbée.

L'examen donne: pouls incomptable.

Légère réaction péritonéale. Foie et rate gros.

Raies méningitiques et légères réactions méningées.

Myosis marqué et tellement net qu'une intoxication opiacée est envisagée.

Les selles, peu nombreuses, sont glaireuses et légèrement sanglantes.

L'enfant est mis à la diète absolue et aux bains.

Le dimanche 29, température tombée à 37°2 le matin, pour descendre rapidement à 35°6 au milieu de l'après-midi.

Devant l'algidité de l'enfant qui depuis le milieu de la nuit fait une diarrhée profuse et sanglante, une goutte à goutte rectal est établi au sérum glucosé, une injection de camphryl pratiquée, ainsi qu'une instillation d'une goutte de solution d'adrénaline au millième sous la langue.

L'enfant qui ne veut plus rien avaler, semble dans un état désespéré.

Dans la nuit, à la suite d'évacuations alvines, d'une abondance extraordinaire, comportant une desquamation intense de la muqueuse intestinale (une membrane n'avait pas moins de 7 cm. sur 18 mm.), un mieux sensible se produit.

Les excréta de cette nuit portés au laboratoire ne donnent que des résultats d'entérite aiguë banale, sans aucun symptôme spécifique.

L'enfant va rapidement mieux, avec une alimentation exclusivement constituée de bouillon de légu-

mes, décoction de céréales, et Biédine à l'eau après 48 heures de diète hydrique, quand le 6 août, à la suite d'une nouvelle administration de lait sec irradié, faite malgré notre défense formelle, il nous présente des symptômes analogues, bien que moins graves.

La boîte de lait confisquée ne révéla aucune altération de vétusté ni d'humidité.

L'enfant remis cette fois sérieusement au lait ordinaire et à la Blédine, repris assez vite son équilibre, le 2 octobre il pesait 6.000 pour 60 cm. de taille et fut suivi jusqu'au 11 décembre 1928. Taille, 63,5 cm.; poids, 7,450 kgrs., moment du départ des parents pour le Midi.

Ces observations sont impressionnantes. Bamberger et Spranger affirment pourtant que leur médicament avait été vérifié sur l'animal, qu'il était bien préparé et nullement altéré. On peut s'étonner de trouver une telle discordance entre ces cas malheureux et la très grande quantité des résultats favorables rapportés un peu partout. Ils semblent vraiment constituer une exception, d'autant plus que de récentes recherches faites sur l'animal dans ce sens, n'ont pas confirmés les accidents observés par les Allemands. (Simonet et Tanret.)

D'autre part, les doses qui ont provoqué des troubles graves étaient parfois élevées. Peut-être la tuberculose constitue-t-elle une contrindication. Cependant, Villaret aurait obtenu de bons résultats chez des tuberculeux.

Quoi qu'il en soit un fait semble bien prouvé : c'est la toxicité possible de l'ergostérol irradié et des substances irradiées (Bordas) et « il est plus
« que jamais nécessaire d'être prudent et circons-
« pect lorsque nous utilisons soit directement, soit
« indirectement, ces nouvelles formes d'énergie au
« sujet desquelles nous ne savons, en résumé, pas
« grand chose ». (D'Arsonval.)

CHAPITRE II

INÉGALITÉ D'ACTION DES SUBSTANCES

IRRADIÉES

Il existe de grandes différences d'activité thérapeutique entre ces diverses substances ; tous les auteurs sont unanimes à le reconnaître (Lesné, R. Clément, Marfan, etc...).

Nous avons vu qu'il fallait incriminer surtout le vieillissement. En quelques mois, le pouvoir antirachitique est considérablement atténué.

Une autre cause de différence d'activité se trouve être dans le grand nombre de facteurs qui doivent concourir à la préparation des produits irradiés, mais qui sont difficiles à réunir : Influence de la matière première, de la source lumineuse, de manipulations diverses, etc... Nous les avons énumérées dans un chapitre précédent. Le danger est surtout de trop irradier. Une trop grande irradiation détruit le principe antirachitique. « De ce fait, certains produits sont absolument inactifs et peuvent même être toxiques ». (Tixier.) — En outre, les variations du spectre d'absorption que l'on observe au cours de l'irradiation de l'ergostérol font soupçonner

l'existence « de plusieurs substances distinctes, dont chacune se trouve activée par une dose optima de rayons ultra-violets qui lui est propre et peut être par une radiation particulière ». (Heilbrom, Kamm et Morton). Le produit final serait une mixture plutôt qu'une entité chimique définie. (Hess.)

(Nous ne parlons pas « des produits quelconques » qu'on irradie en ce moment sans discernement « pour suivre la mode du jour ». (Le Blaye.) Il est des cas, en effet, où il a été reconnu au cours d'expertises faites par le service du contrôle des médicaments à la Faculté de Pharmacie, que certains de ces produits n'étaient même pas irradiés, ce qui constitue évidemment une fraude.) Par contre, il est d'excellentes préparations, irradiées avec le plus grand soin, et qui ont un pouvoir antirachitique très élevé.

Il est difficile d'apprécier l'activité biologique dans les préparations d'ergostérol irradié (l'ergostérol lui-même n'étant pas une substance uniforme). Certaines sont brunâtres et colloïdales, d'autres blanches et cristalloïdes. (Hess.) De plus, la plupart des produits commerciaux sont complexes, composés en proportions variables d'huiles, de cholestérol et d'ergostérol, et cette association polypharmaceutique est loin d'en faciliter la posologie.

Dans ces conditions, il n'est pas surprenant, dit Mouzon, que l'activité biologique des produits irradiés soit si variable d'un échantillon à l'autre.

Toutes les préparations portent, il est vrai, sur l'étiquette, le mode d'emploi, mais il est difficile de parler milligrammes à propos de ces substances. Un dosage biologique précis de deux préparations irradiées françaises (Hess) dont l'une, d'après l'étiquette, était deux fois plus active que l'autre, a montré, qu'en réalité, la première était vingt fois plus active !

« La posologie pondérale précise n'est sans doute qu'un trompe-l'œil, a dit très justement Mouzon.

« En présence des conditions encore très obscures qui concourent à donner ces différences d'activité, non seulement à l'ergostérol irradié, mais encore au lait sec, il convient d'envisager les mesures qui s'imposeraient pour que le praticien soit efficacement renseigné sur la posologie de ces médicaments. » (Bordas.)

CHAPITRE III

NÉCESSITÉ D'UN CONTROLE BIOLOGIQUE

En l'absence de méthode plus précise, il faudrait que les substances irradiées fussent contrôlées biologiquement sur l'animal, et titrées en unité physiologiques.

Voici l'avis de Lesné et R. Clément :

« L'Unité physiologique de facteur antirachitique
« que serait la dose quotidienne nécessaire pour
« protéger contre le rachitisme un jeune rat blanc
« soumis au régime 85 de Pappenheimer.

« Avec une goutte par jour d'une bonne huile de
« foie de morue, on obtient ce résultat, ce qui
« représente 40 unités physiologiques de facteur D
« par cc. d'huile. » (Lesné et Clément.)

« Malgré leur pouvoir antirachitique variable, on
« peut dire que les bons ergostérols irradiés agis-
« sent à la dose de deux millièmes de milligram-
« mes et contiendraient donc 500.000 unités physio-
« logiques de facteur antirachitique au gramme.
« (Hess et Windauss.) Dans l'ensemble, les ergos-
« térols du commerce, irradiés depuis peu de temps,
« ont une activité antirachitique remarquable. La
« plupart contiennent de 2.500 à 100.000 unités phy-

« siologiques au gramme. D'autres en ont moins de
« 500. » (Lesné.)

« Sans exiger des différentes préparations irra-
« diées une valeur antirachitique uniforme, si la
« richesse en facteur D était connue, il serait facile
« au médecin de fixer très rapidement la dose
« d'unités physiologiques antirachitiques à donner
« à un enfant selon son âge et son poids. »

« Il est aisé pour chaque fabricant d'éprouver la
« richesse en vitamine des médicaments ou ali-
« ments qu'il met en vente et de porter sur l'éti-
« quette la quantité d'unités physiologiques de vita-
« mine antirachitique qu'ils contiennent pour un
« volume ou un poids donné. S'il y joint la date de
« fabrication, ou la date limite d'utilisation, le
« médecin possédera des indications précises qui
« lui permettront de diriger sa thérapeutique. »
(Lesné et R. Clément.)

CHAPITRE IV

PRÉCAUTIONS NÉCESSAIRES DANS L'EMPLOI DES SUBSTANCES IRRADIÉES

Une grande prudence est nécessaire dans l'emploi de ces substances. M. le docteur F. Bordas a eu le mérite d'attirer, le premier, l'attention du Conseil supérieur d'Hygiène sur ce sujet. Il existe en ce moment, dans le commerce, un grand nombre de préparations irradiées et on a tendance à en abuser. Si à l'avenir on donne à l'enfant (sans contrôle médical) plusieurs aliments irradiés à la fois, par exemple : du lait, des farines, de l'ergostérol ou autres produits irradiés, l'activité de chacune de ces substances s'ajoutant, il est impossible de prévoir quels seront les effets obtenus. En présence des accidents que nous avons rapportés, on conçoit qu'il est prudent de ne pas dépasser les limites de la sécurité.

Hess recommande de donner de faibles doses, quitte à les augmenter si elles sont insuffisantes. Comme nous l'avons vu, l'ergostérol irradié continue à exercer ses effets pendant un temps très long après qu'on a cessé l'absorption per os ; peut-être serait-il avantageux de le donner périodiquement

ou quelques jours par semaine seulement. (Hess.)

Il importe de surveiller les sujets en traitement (Hess donne comme premier signe d'hypercalcémie, la perte d'appétit?) et cette surveillance portera notamment sur les fonctions digestives et rénales.

Pour cela il faut pouvoir disposer d'un médicament dont on connaît la valeur biologique et dont l'irradiation ne remonte pas autant que possible à plus de trois mois. (Lesné.) Si l'on voulait contrôler l'action du médicament par des dosages répétés de la calcémie et de la phosphatémie, il y aurait là une complication de nature à rendre le traitement pratiquement inapplicable.

Bien entendu, il faudrait interdire formellement l'usage des substances irradiées sans surveillance médicale. (Pfanndler, Husler, Degkwitz, Aege-
nendt.)

D'autre part, Mouzon fait remarquer que « en
« dehors du rachitisme et de l'ostéomalacie, les
« indications de l'ergostérol irradié restent à l'étu-
« de et que ce n'est pas un de ces produits qu'on
« peut donner à tout hasard en présence d'un dia-
« gnostic hésitant ; d'ailleurs, même dans le rachi-
tisme, « les ergostérol irradiés, incontestablement
efficaces, ne sauraient remplacer l'actinothérapie
directe naturelle ou artificielle, ni l'huile de foie de
morue dans tous les cas ». (Lesné, R. Clément,
Simon.)

Les U. V. sur le rachitisme évolutif ont une action eutrophique plus marquée, et ils agissent mieux sur l'appétit et l'anémie rachitique, à condition qu'ils soient appliqués par le médecin. (Bordas.)

L'huile de foie de morue, en plus de son pouvoir anti-rachitique, contient un facteur liposoluble de croissance et des graisses particulièrement assimilables. (Lesné.)

En résumé, le praticien doit savoir que l'actinothérapie indirecte n'est pas sans danger, que sa posologie doit avoir la précision « de celle d'un alcaloïde », mais qu'elle est beaucoup plus difficile à régler. Il faut se mettre en garde contre les abus d'une thérapeutique encore trop récente et dont une publicité imagée généralise peut-être trop tôt l'usage. (Le Blaye.)

CONCLUSIONS

1° Les substances irradiées, l'ergostérol irradié en particulier, sont douées d'une activité biologique extrêmement élevée.

Lorsqu'elles ont été irradiées suivant la méthode qui permet de les doter d'une charge photo-chimique maxima, ces substances, convenablement administrées peuvent rendre de réels services dans la cure du rachitisme, de la tétanie et de quelques autres affections liées à un trouble du métabolisme calcique ;

2° Mais elles peuvent aussi être toxiques et dépasser leur but thérapeutique.

On a observé de l'hypercalcémie, de l'hyperphosphatémie et des accidents graves, en particulier chez des enfants tuberculeux ;

3° La posologie de ces substances doit être réservée aux seuls médecins ;

4° Les substances irradiées doivent être dosées en unités physiologiques ;

5° « D'autre part (conclusions du rapport des docteurs F. Bordas et Jules Renault, adoptées par le Conseil supérieur d'Hygiène dans sa séance du 4 novembre 1929), « étant données la diversité
« d'origine et la diversité des préparations irradiées, devant les modifications profondes qui

« résultent du vieillissement, nous considérons qu'il
« est indispensable que le corps médical soit exac-
« tement renseigné sur les points suivants :

« Quel est le procédé employé pour obtenir le
« produit irradié ?

« Quel est le pouvoir antirachitique du médica-
« ment ?

« Enfin quelle est la date de fabrication du pro-
« duit ?

« Il importe que ces renseignements figurent sur
« les étiquettes et prospectus, et que la date de
« fabrication soit imprimée sur l'emballage externe
« des boîtes ou flacons contenant des produits irra-
« diés.

« Tous les produits irradiés, quels qu'ils soient,
« sont des médicaments et ne peuvent être délivrés
« que par des pharmaciens.

« Le service du contrôle des médicaments à la
« Faculté de Pharmacie de Paris pourra alors
« exercer une surveillance efficace et éviter que
« certaines spécialités qui ne sont irradiées que sur
« l'étiquette, n'augmentent encore l'obscurité qui
« règne sur ces questions si complexes et cela au
« plus grand préjudice de la santé publique. »

Vu : le Président,
L. TANON.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'Imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AEGENENDT. — « Rachitisbekämpfung in Grossen durch Vigantol ». Munch. Méd. Woch., 29 juin 1928, p. 1112.
« Zur Praxis der Vigantol prophylaxe der Rachitis ». Ibid., 2 nov. 1928, p. 1882.
- AIDIN R. — « Irradiated ergostérol in the treatment of rickets ». Lancet, 4 fév. 1928, p. 229.
- AIMES. — L'Héliothérapie. Thèse de Montpellier, 1913.
- AUGER. — Soc. de biol. de Lyon, 19 mars 1928.
- ARMAND-DELILLE. — « Sur le traitement du rachitisme par les stérols irradiés ». Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp., 23 nov. 1928, p. 1555. Soc. de path. comp., 11 déc. 1928.
- BAMBERGER et SPRANGER. — « Vigantol bei tuberkulösen Kindern ». Deutsche med. Woch., 6 juillet 1928, p. 1116-1119.
- BEJARANO. — « La lutte antimalarique. Utilisation de l'eau radioactivée ». Annales d'Hygiène publique industrielle et sociale, 1928, p. 263.
- BEUMER. — « Das antirachitische Prinzip ». Monatschr. f. Kinderheilk., janv.-fév. 1928.
- BOND C. J. — « On irradiated ergosterol as a dressing for wounds ». Brit. med. journ., 3 mars 1928, p. 339.
- BORDAS F. — Les ultra-violets dans certaines professions. Annales d'hygiène publique, industrielle et sociale, juin 1916, p. 365.
Ibid., 1928.
- BORDAS F. et Jules RENAULT. — « Les produits irradiés et la santé publique ». Ann. d'Hyg. publ. ind. et sociale. Séance du 4 nov. 1929 au Conseil supérieur d'Hygiène.
- E. et H. BIANCANI. — « L'irradiat. des aliments ». Presse thermale et climatique 1926, p. 118. « Place respective en thérapeutique des U. V. et des aliments irradiés ». Conf. internat. de la lumière, Lausanne, 10-9-28. Compte rendu du Congrès international d'actinologie. — Paris Médical, août 1929.

- BIANCANI et GIRARD. — Huile de foie de morue ray. U. V. et aliments irradiés. Bull. méd., 31 mars 1928, p. 374.
- BOCQUENTIN A. — « Action thérapeut. des stérols irradiés ». Science méd. prat., août 1929, p. 336.
- BUSCHMANN. — « Zur therapie der Rachitis und spasmophilie mit durch ultraviolette Strahlen aktivierten substanzen unter besonderer Berücksichtigung des Vigantol ». Med. Klin., 24 fév. 1928, p. 302.
- CONTI L. — « Klinische Erfolge mit Ergostérine. » Schw. med. Woch., mars 1928, p. 290.
- DEGKWITZ R. — « Ueber die Foseische Wirkung ultra-violette bestrahlter Milch und anderer substanzen ». Münch. méd. woch., 21 sept. 1928, p. 1631.
- DELORE. — Soc. de biologie, 19 nov. 1925.
- DE KEYSER. — « Les substances irradiées ». Bruxelles, méd., n° 19, 1929.
- DONLENGOURT, DEBRÉ et SPANIEN. — « Contrib. à l'action de la insapontif. de l'huile de foie de morue ». Soc. de biol., 3 juillet 1926.
- FABRE et SIMONET. — « Contribut. à l'étude des sterol irradien. » Soc. biol., 22 juin 1928.
- FREUD P. — « Ueber Rachitis Behandlung und Verbütung mit vigantol ». Méd. Klin., 2 nov. 1928, p. 1709.
- FRITZ LASCH. — Clin. Woch., t. XII, n° 45, nov. 1928.
- FOUGERAT DE DAVID DE LASTOURS. — « L'Homme et le soleil. Contribut. à l'étude de l'insolation, moyens de traitement et d'hygiène ». Thèse de Paris, 1925.
- GEHRT. — « Praktische Erfahrungen mit Vigantol ». Deutsche méd. woch., juin 1928, p. 956.
- GÉNÈS (DE). — « Traitement du rachitisme par les aliments irradiés ». Presse méd., 9 sept. 1925, p. 1210.
- GODER. — « Relation entre la photo-oxydation et la vitamine antirach. » Journ. biolog. chem., 1924, p. 297.
- GOEBEL W. — « Gegen Krittiklose anwendung des vigantols ». Therap. der Genesm., sept. 1928, p. 432.
- GOLDSCHMIDT. — « Zur dosierung des vigantols ». Deutsche méd. woch., 16 no. 1928, p. 1931.

- GYORGY. — « Stoffwechsel bei rachitis ». Monatscher f. Kinderheilk, janvier-février 1928, t. XXXVIII, n^{os} 1 et 2, p. 31. Klin woch, 26 mars 1927.
- HARRIS EL MOORE. — « The specificity of vitamine D in irradiated ergostérol poisoning ». The pathology of hyperositaminosis D. Brochen-journal 261, 1929.
- HEILBRON, KAMM et MORTON. — « Bande d'absorption de l'erg. et de la vitam. D. » Nature, 1927, p. 617. — Bioch. journ., 1927.
- HELLNER H. — « Der Einfluss des vigantols auf den Frakti-callus beim gesunden Versuchtier ». Deutsche Zeitschr. f. chir, juin 1928, p. 307.
- HESS A. F. et J. M. LEWIS. — « Clinical expériences with irradiated ergostérol. » Journ. of the An. méd. Assoc., 15 sept. 1928, p. 783, 21 avril 1928, p. 1295. — « The status of the therapeutic of irradiated ergostérol. » *Ibid.*, 31 août 1929. — « Experiments on the action of liglet in relation to rickets. » Amer. pédiat Soc., juin 1924. — « The ultra-violet rays of the sun. » J. of. Aus. jour. ass., avril 1925, p. 1033. — The antirachitic action of foods and of cholestérol by ultra-violet irradiation. » *Ibid.*, juin 1925, p. 1910. — « Antirachitic activity of irradiated cholesterol ergostérol and allied substances. » *Ibid.*, juillet 1927, p. 337.
- HESS et A. WINDAUSS. — « Développement of maked activity in ergostérol following ultra-violet irradi. » Proc. of the Soc. of exper. Biolog. and med, février 1927, p. 461.
- HESS, WEINSTOCK, SHERMANN. — « Activité antirach. de la cholestér. et de la phystorér. irradi. (Action sur le bilan des Co et P. » Journ. biol. chem., 1927, p. 145.
- HESS, WINDAUSS. — « Sur l'activation de la cholestérine par les U. V. » Proc. of the soc. f. exp. biol. et med. 24, p. 369.
- A. HOTTINGER. — « Cholestérine irradiée et rachitisme. » Klin. Wach., oct. 1926. — « Mit ultravioletter licht bestrahlte suilch als rachitis heil mittel. » Schweiz med. Woch., avril 1926. — « Untersuchungen über bestrahltes ergostérin. Beitrage zur direkten und indi-

- WIEDOW. — « Zur ergosterinfrage. » Munich méd. Woch., août 1928.
rekten lichttherapie der rachitis beim Tier, beim Kind und auch Erwachsenen. » Deutsch med. Woch., 9 septembre 1927, p. 1549. — « Über den Einfluss des ultraviolett liches auf den C. vitaminingehalt der milch. » Clin. Woch., sept. 1927, p. 1793.
- HUGUENIN. — Thèse, Fac. Méd. Paris, juillet 1928. « Contribution à l'étude de l'action antirachitique des substances irradiées. »
- HULDSCHINSKY, K. — « Ultraviolett oder C. vitaminis ? Bemerkungen zum Aufsatz von Reyher : « Ueber den Einfluss ». Klin. Woch., 5 février 1927, p. 260.
- HUME. — Lancet, p. 1318 (1922), et Hume Smicht, Biochem. Journ. 17. « Sur l'action préventive et curative des rayons U. V. dans le rachit. expér. du rat. »
- HME, SAMPSON, LUCAS, SMITH. — « Absorption de la vitamine D par la peau. » Broch. j. (21), 1927, p. 362.
- J.-G. KNOFLACH. — « Behandlung der knochenbrüche mit bestrohltem ergotérin. » Wien, Klin. Woch., mai 1928, p. 739.
- H. KRÉITMAIR et T.-H. MOLL. — « Hypervitaminose durch grosse dosen vitamin D. » Münch méd. Woch., 13 avril 1928, p. 637, et 29 juin 1928, p. 1113.
- W. LASCH. — « Einfluss von bestrahltem ergotérin (vigantol) auf den cholestérin und calcium. Gehalt des Blutserums beim Erwachsenen. » Klin. Woch., 4 nov. 1928, p. 2148.
- LE BLAYE. — « Les étapes de la thérapeutique du rachitisme. Irradiation indirecte. Ses dangers. » Arch. méd. chirurg. de province, janvier 1929.
- LEREBoullet. — Paris-Médical, nov. 1929.
- LEVY-SOLAL, CHRISTON et Jean DALSACE. — « Pouvoir antirachitique des huiles végétales vieilles, irradiées et administrées par voie parentérale ou sous-cutanée. » C. R. Soc. de biol., 17 juillet 1926.
- E. LESNÉ et Robert CLÉMENT et S. SIMON. — « Dissociation des facteurs de croissance et antirachitique. » C. R. des séances de la Soc. de biol., 24 mars 1928, t. XCVIII, p. 928. — « Nécessité d'un contrôle biologique précis des subst. renfermant des vitamines. » Bull. Acad. Méd., 31 juillet 1928, p. 895. — « Traitement du rachitisme

- par l'ergostérol irradié. » Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôpit., 16 nov. 1928, p. 1525.
- E. LÉNÉ et Robert CLÉMENT. — « Contrôle biologique des substances renfermant des vitamines. » Presse médicale, 3 octobre 1928. — « Les substances irradiées. » Journal des praticiens, oct. 1928, n° 41. — « Traitement du rachitisme par les substances irradiées. » Soc. de patho. comparée, 8 janvier 1929. — « La thérapie par les subst. irradi. » La Médecine, juin 1929. — « Inocuité des fortes doses d'ergostérol irradié. » C. R. de la Soc. de biol., 20 juillet 1929, p. 1023. t. CI. — « Activité antirachit. spontanée de certaines algues. » P. 1021.
- MARFAN et M^{me} ODIER-DOLLFUS. — « Essais de traitement du rachitisme et de la ténie par l'ergostérol irradié. » Bull. Soc. pédiat., 20 mars 1928, p. 131.
- G. MOURICAND. — « Lait sec et irradié et rachitisme expérimental. » Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, juin 1927, juin 1928, Lyon Médical, 27 nov. 1927. — « L'Hélistérine. » Paris-Médical, 2 nov. 1929.
- J. MOUZON. — « L'ingestion de substances irradiées dans le traitement et dans la prévention du rachitisme. L'ergostérine irradiée. » La presse médicale, 30 nov. 1927, p. 1459. — « Les quelques travaux récents concernant les précautions nécessaires dans la posologie de l'ergostérine irradiée. » *Ibid.*, 5 décembre 1928, pp. 1546-1550.
- NORÉCOURT. — « L'ergost. irradiée par les U. V. dans le rachitisme. » Journ. des praticiens, juillet 1928.
- H. MORO. — « Eine beachtenswerte Wirkung des Vigantols. » Méd. Klin., 29 juin 1928, p. 987.
- PFANNENSTIEL. — « Weitere Beobachtungen über Wirkungen bestrahlten ergosterins in Tierversuch. » Münst. medig. naturwiss. Gesellsch., 25 juillet 1927, in Münch. med. Woch., 28 juin 1928, p. 1113.
- POULISSON. — « Das fettlösliche Vitamin. » Deutsch. med. Woch., 1^{er} janvier 1926.
- M^{me} PRIEUR. — « Contrib. à l'étude de l'act. de l'erg. irradié. » Thèse de Paris, 1929.
- H. PRIEUR et M. KAPLAN. — « Trois cas de rachitisme par l'ergostérine irradiée. » Bull. Soc. pédiat., juin 1928, p. 300.

- P. REYHER et E. WALKÖFF. — Munch. méd. Woch., juin 1928, p. 1071.
- RIETSCHHELL, SZEGÖ et PRINKE. — « Ist eine prophylaxe gegen rachitis durchführbar ? » Méd. Klin, août 1928, p. 1343.
- ROHMER, WORINGER et M^{lre} ANDERSEN. — « Le traitement du rachitisme et de la tétanie par l'ergostérol irradié. » Bull. Soc. péd., mars 1928, p. 129.
- E. ROUSSEAU. — Soc. de biolog., décembre 1928, p. 1844.
- O. ROSENHEIM et WEBSTER. — « The photochemical production of vitamin D from ergosterol. » Lancet, sept. 1927, p. 672.
- A. SCHITTENHEIM et B. EISLER. — « Über bildung von antirachitischem vitamin D unter lichtsabschluss. » Klin, Woch, 10 juin 1928, p. 1118.
- SPOLVERINI. — « Action entrophique des aliments irradiés » Rivista italiana di clinica pediatrica, jan. 1928.
- SAVIGNY. — « Avantages et dangers des préparations irradiées. » Bullet. méd., 21 sept. 1929.
- STEENBOCKS et DANIELS. — J. of. Amer. méd. assoc., 11 avril 1925.
- SIMONET et TANRET. — « Au sujet de la toxicité de l'ergostérol irradié. » Presse méd., 10 avril 1929.
- G. TAURET. — Paris-Médical, 26 janvier 1929.
- E. VOGDT. — « Vitamine und fortpflanzung. » Méd. Klin, février 1928. Munch méd. Woch., avril 1928. Klin, Woch, octobre 1928.
- S. WURZINGER. — Klin. Woch., sept. 1928, p. 1859.
- TIXIER. — « Rachitisme et rayons U. V. » Annales des Labor. Clin., juillet-août 1929. Acad. des Sciences, 7 janv. 1919.
- M^{lre} VAN STOLK, DUBREUIL et HENDEBERT. — « Conditions de formation et de destruction de la vitamine antirachitique. » Note à l'Acad. des Sciences, 29 oct. 1929.

P. HENRI, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

II.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

Imprimerie spéciale de la Librairie Marcel Vigné. — Paris.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

LE GÉNÉRAL, 10, rue de la Harpe, Paris, 1886.

